

Ferrier
1904.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 83

DE LA

THÉOPHYLLINE

OU THÉOCINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juillet 1904

PAR

Joseph FERRIER

Né à Marvéjols (Lozère), le 20 mai 1879

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE G. FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand Fabre et quai du Verdanson

1904



PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. MAIRET (✱) DOYEN
TRUC ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol	GRYNFELTT.
— — — ch. du cours, M. VALLOIS.	
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (✱).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✱).
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires :

MM. JAUMES, PAULET (O. ✱), E. BERTIN-SANS (✱)
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	JEANBRAU, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. LECERCLE.	MM. PUECH	MM. VIRES
BROUSSE	VALLOIS	IMBERT
RAUZIER	MOURET	VEDEL
MOITESSIER	GALAVIELLE	JEANBRAU
DE ROUVILLE	RAYMOND	POUJOL

M. IZARD, *secrétaire*.

Examineurs de la Thèse

MM CARRIEU <i>président</i> .	MM. RAUZIER, <i>agrégé</i> .
GRASSET (✱), <i>professeur</i> .	VIRES, <i>agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni imputation

Nous dédions ce modeste travail à notre père et à notre mère, en leur donnant l'assurance que nous apprécions à leur juste valeur tous les sacrifices qu'ils ont fait pour nous, et que nous leur en serons dignement reconnaissant ; à nos frères ; à la famille Vigouroux, qui n'a jamais cessé depuis le jour lointain où nous l'avons connue de nous donner les preuves d'une amitié franche et désintéressée ; à nos parents ; à nos amis.

AVANT PROPOS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉOCINE

Ce sujet nous a été communiqué par M. le professeur Carrieu. Trois observations prises dans son service figurent dans notre travail. Nous le remercions de l'avoir patronné, de nous l'avoir facilité ainsi que d'avoir accepté d'en être juge.

M. Tarbouriech, professeur-agrégé de l'Ecole de pharmacie, nous a aidé à rédiger la partie chimique ; nous lui sommes reconnaissant de nous avoir proposé et fourni le secours de sa haute compétence.

A un moment où nous étions en quête de cas pathologiques réalisant l'indication principale de la théocine, les grands œdèmes cardiaques — le hasard ayant fait qu'il ne s'en trouvât pas dans les services hospitaliers de Montpellier — nous dûmes faire appel à la complaisance de deux de nos meilleurs amis, MM. les docteurs Emile Gayraud, de Nice, et Emile Vigouroux, de Montpellier, en leur demandant de faire emploi de la théocine vis-à-vis des malades qu'ils pouvaient avoir, présentant les conditions que nous désirions.

Nous avons été assez heureux pour que chacun d'eux ait pu de la sorte nous fournir une part de documentation qui nous était réellement indispensable.

Comment les ayant cités ne pas évoquer la forte amitié qui

VI

nous rattache à l'un et à l'autre, ni dire en particulier combien avantageusement le premier a influé sur l'orientation de notre vie ?

Notre scolarité terminée, nous devons à nos maîtres, MM. les docteurs Grinda et Camous, de l'hôpital de Nice, nos plus sincères remerciements pour l'instruction clinique qu'ils nous ont donnée, notre dévouement en reconnaissance des preuves de sympathie qu'ils nous ont témoignées.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THÉOPHYLLINE
OU THÉOCINE

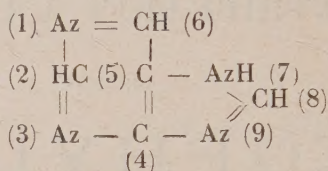
CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET ÉTUDE CHIMIQUE DE LA THÉOPHYLLINE

Le nouveau groupe de la Purine, créé depuis une dizaine d'années par E. Fischer, comprend toute une classe de composés organiques, anciennement appelés composés xanthiques, parmi lesquels les plus importants au point de vue médical sont la caféine, la théobromine, la théophylline (théocine). Ces corps que l'on a retirés à l'origine de produits alimentaires, café, thé, cacao, etc., ont formé dès le début un groupe homogène par leurs propriétés thérapeutiques : ce sont tous des diurétiques.

Les formules de ces corps montrent d'ailleurs qu'ils possèdent au point de vue de leur constitution chimique une analogie de structure qui fait prévoir celle de leurs propriétés.

Le noyau de la Purine ayant la constitution ci-dessous,

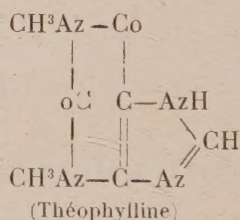
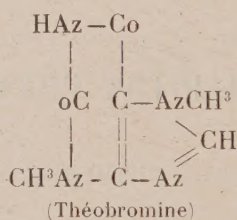
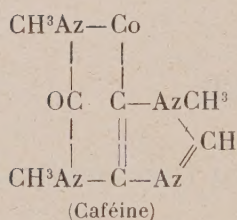


Caféine, théobromine, théophylline s'appellent respectivement :

1-3-7- triméthyl, 2,6 dioxypurine.

3-7 diméthyl, 2,6 dioxypurine.

1-3 diméthyl, 2,6 dioxypurine.



Tous ces composés sont extraits directement des végétaux qui les renferment ou préparés artificiellement par des procédés synthétiques.

La théophylline, qui fait l'objet de cette étude, doit seule nous retenir. Il était cependant intéressant de constater les rapports très étroits que présente la composition moléculaire de ces médicaments, dits *caféiques*, qui forment un des groupes les plus homogènes de la thérapeutique.

A. Kossel (1), le premier, parvint à isoler la théophyl-

(1) Kossel, *Zeits. f. ph. Ch.*, 1888.

line en traitant directement l'extrait alcoolique de feuilles de thé. Cet extrait, privé par concentration de la majeure partie de la caféine qu'il contient, est repris par l'eau ; la solution, acidulée par l'acide sulfurique, laisse déposer des matières résineuses qu'on élimine par le filtre. On ajoute alors de l'ammoniaque et on précipite par le nitrate d'argent ammoniacal. Le précipité est recueilli au bout de 24 heures et mis en digestion avec de l'acide nitrique chaud.

La liqueur laisse déposer par le refroidissement les combinaisons argentines de l'adénine et de l'hypoxanthine (composés naturels compris, eux aussi, dans le groupe xanthique). On filtre et on alcalinise par l'ammoniaque ; il se fait un précipité floconneux brun qui contient la xanthine et la théophylline.

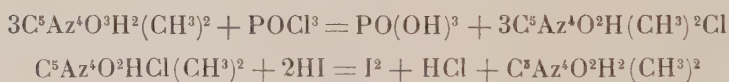
Ce précipité est bien lavé et décomposé par l'hydrogène sulfuré en solution légèrement acidulée par l'acide nitrique : on filtre, on concentre et on abandonne pendant quelques heures : spontanément il se fait un dépôt qui entraîne la xanthine impure. Les eaux-mères sont additionnées de nitrate mercurique ; il se fait un précipité brun qui est rejeté ; on filtre et on ajoute du carbonate de sodium jusqu'à réaction faiblement acide. On obtient ainsi un précipité blanc qui est bien lavé, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré en présence d'eau : la liqueur fournit par évaporation des cristaux de théophylline en grandes lamelles incolores.

Tel est le procédé de Kossel pour l'extraction de la théophylline naturelle. Cette méthode ne donna à son auteur qu'un rendement extrêmement faible, et il aurait fallu désespérer d'introduire jamais ce corps dans la thérapeutique, si les chimistes n'étaient parvenus à le préparer par des méthodes synthétiques qui permettent de l'obtenir

en plus grande abondance et dans des conditions particulièrement économiques.

Les travaux effectués par E. Fisher et B. Ach sur le groupe de la purine, fournissent à leurs auteurs une première méthode de synthèse de ce produit :

Le point de départ est l'acide diméthyllurique, qui est la 1-3 diméthyl 2-6-8 trioxypurine. Ce corps, chauffé avec un mélange d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore, donne la 1-3 diméthyl 2-6 diaxy 8 chloropurine, ou chlorothéobromine que l'on réduit ensuite par l'acide iodhydrique.



Plus tard, Kruger (1) l'obtint par méthylation de la 1 méthyxanthine, ce qui fixe partiellement la constitution de la théophylline en déterminant d'une façon indiscutable la position d'un de ses radicaux CH^3 .

Une troisième hypothèse plus importante et plus récente est due à W. Traube (2). Celui ci part de la diméthylurée symétrique qui, chauffée avec l'acide cyanacétique, donne la 1-3 diméthyl 4 amino 2-6 dioxypyrimidine

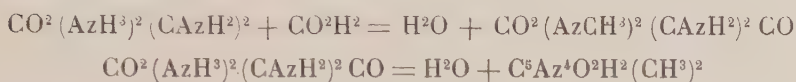


Ce corps traité par l'acide azoteux, a l'hydrogène, uni au carbone, remplacé par le radical de cet acide et donne ainsi le dérivé nitrosé que l'on réduit par le sulfure ammonique pour avoir le dérivé aminé.

(1) Berichte. — 33, 3665.

(2) Berichte. — 33, 3035.

L'amine ainsi obtenue est chauffée à l'ébullition avec l'acide formique ; par évaporation à siccité de la liqueur, le dérivé formique qui a pris naissance perd une molécule d'eau et donne la théophylline



Du fait de l'avantage de ces méthodes synthétiques de préparation, de la dernière en particulier, la théophylline naturelle n'a plus qu'un intérêt historique. La théophylline artificielle est la seule employée en thérapeutique. Le produit synthétique préparé par la maison Bayer et C^{ie} a été breveté sous le nom de *Théocine*.

Enfin, dans ces derniers temps, la maison Bœringher et fils, à Waldhof, près Manheim, a fait breveter la préparation synthétique de la théophylline d'après les réactions de Fischer et de ses collaborateurs.

Propriétés physiques et chimiques de la théophylline. — La théophylline cristallise en larges lamelles incolores du système clinorhombique. Ces cristaux contiennent une molécule d'eau qu'ils perdent à 110°. Le produit anhydre fond à 264°.

La théophylline est soluble dans l'eau chaude, l'alcool absolu et l'ammoniaque dilué.

Voici à ce sujet le tableau dressé par Dreser.

Une partie de théocine demande pour se dissoudre :

	à 15-18° centigrades	à 37°
Eau.	179 parties	85 parties
0 gr. 25 d'HCl stomacal.	172 —	71,5 —
1% de NaOH intestinale	64 —	39,5 —

Il est à remarquer que la théobromine ne se dissout que dans 1.600 parties d'eau.

La théocine forme un chlorhydrate, un chloroplatinate, un chloraurate, bien cristallisés. Récemment la maison Bayer a obtenu un acétate de théocine que sa grande pureté rend particulièrement tolérable à l'organisme ; les quelques emplois qui en ont été faits dans la clinique font prévoir qu'il aura bientôt sa place dans la thérapeutique courante.

Pour terminer ce chapitre, donnons un rapide aperçu de l'emploi qui a été fait jusqu'à ce jour de la théocine au laboratoire et à la clinique.

En 1900, Ach, au laboratoire de physiologie de Strasbourg expérimenta, au point de vue de l'action diurétique, un grand nombre de corps appartenant à la famille de la xanthine. Ses recherches ont porté surtout sur les diméthylxanthines : théophylline, théobromine et paraxanthine.

Les résultats obtenus par Ach furent publiés dans un remarquable article des *Archiv für experimentelle pathologie* (1900), auquel nous avons fait de nombreux emprunts.

C'est en partant des conclusions de ce dernier auteur que le professeur Minkowski expérimenta la théocine, dans son service à l'hôpital Augusta, de Cologne, et fit connaître les premiers faits cliniques dans un substantiel mémoire (*Therapie der Gegenwart*, novembre 1902).

La même année, Drezer, au Congrès des naturalistes de Carlsbad, décrivit les propriétés diurétiques de la théocine chez l'homme, après en avoir fait l'étude pharmacologique. Ses travaux ont été résumés par le docteur Doerling (*München med. Wos*, novembre 1902).

Avec Minkowski commence la phase clinique ; depuis.

la théocine a été employée par nombre de praticiens. En février 1903, Meinertz (1), médecin assistant à l'hôpital de Charlottenburg, publie les résultats obtenus dans le service du professeur Grawitz. A la même époque, le docteur Chevallier (2) fait connaître le résultat de ses expériences faites au laboratoire du professeur Pouchet et, en même temps, résume les travaux antérieurs. Dernièrement, presque simultanément, le professeur Schlesinger (3), de Vienne, et le docteur Kraner (4), assistant de la clinique de Riegel à Giessen, arrivent à des conclusions à peu près semblables. Pour tous, les propriétés diurétiques de la théocine sont incontestables.

En dernier lieu, nous devons citer une excellente étude de la théocine, publiée par M. le docteur A. Devars, de Lyon, qui corrobore par un certain nombre d'expériences et d'observations les résultats obtenus par les auteurs précédents et à laquelle nous avons fait des emprunts.

Il résulte également du travail que nous présentons, que la théocine est douée de propriétés diurétiques très puissantes, mais qu'il ne convient pas de l'appliquer indistinctement à tous les cas où l'on a à solliciter la diurèse.

Une condition entre toutes domine ses indications et limite son emploi : l'intégrité suffisante de l'épithélium rénal. Dans les cas où cette condition faisait défaut, nous avons pu constater, ce que du reste d'autres auteurs ont constaté avant nous, que la théocine ne déterminait pas la diurèse et que quelquefois elle l'entravait.

(1) Meinertz. — *Therapie Monatshefte*, fév. 1903.

(2) Chevallier. — *Revue de Thérapeutique*, fév. 1903.

(3) Schlesinger. — *Therapie der Gegenwart*, mars 1903.

(4) Kraner. — *Münch med. Wochenschr*, mars 1903.

En revanche, nous avons vu ce médicament résoudre rapidement des œdèmes cardiaques et hépatiques, et déclencher en quelques heures une diurèse très abondante : le rein se trouvait sain.

Si nous ajoutons à ce fait d'observation cet autre que la théocine a donné de complets résultats dans des cas où d'autres diurétiques, digitale, théobromine, avaient été totalement impuissants ou l'étaient devenus après un certain usage, nous serons autorisé à dire que ce médicament a droit de place dans la thérapeutique, à deux titres : en raison de son extrême valeur diurétique, et, puisqu'il est des cas où il ne fait pas double emploi avec d'autres médicaments, en ce qu'il est doué d'un certain degré de spécificité.

CHAPITRE II

ACTION PHYSIOLOGIQUE

A. — ACTION SUR LES ANIMAUX

Nous nous étions proposé, au début de nos recherches sur la Théocine, d'expérimenter ce médicament sur les animaux. Nous avons même commencé de l'injecter à deux cobayes et à deux chiens, lorsque vinrent à notre connaissance les travaux de Ach, Dreser et Chevallier qui nous apparurent avoir été faits dans des conditions et avec un outillage qui garantissaient à leur observation une exactitude infiniment supérieure à celle que nous étions capable de réaliser.

Nous n'avons donc pas cru utile de pousser plus loin nos recherches, et avons préféré exposer les résultats de celles des expérimentateurs désignés.

Toxicité. — D'après Dreser, la toxicité de la théocine pour les chats égale celle de la caféine. La dose mortelle complètement dissoute dans l'estomac est de 10 centigrammes par kilogramme d'animal ; par contre, la dose mortelle de théobromine, donnée sous forme d'agurine, est de beaucoup plus élevée : 18 centigrammes. L'action convulsivante de la théobromine serait aussi beaucoup plus faible que

celle de la caféïne et de la théocine qui, cependant, n'a pas une action aussi violente que la caféïne. Cette action excitante serait très atténuée en associant ces corps avec de l'hédonal, hypnotique de la série de l'uréthane, qui permettrait même l'emploi de doses qui, sans lui, seraient mortelles.

Chevallier indique comme dose toxique, chez le cobaye en injection intra-péritonéale, et chez le lapin par la voie stomacale, 20 centigrammes de théocine par kilogramme d'animal, et 10 centigrammes seulement chez le chien en injection intra-veineuse.

Chevallier pense que la différence de toxicité tient à ce que, chez le premier, la théocine ayant été injectée dans la veine, a impressionné directement le muscle cardiaque.

Action sur la respiration. — Pour le même auteur, dans les intoxications à faibles doses, les phénomènes respiratoires paraissent dominer la scène, tandis que les phénomènes convulsifs sont très atténués.

La dyspnée se montre dans tous les cas immédiatement après l'injection, les convulsions ne viennent que très tard et seulement à doses toxiques.

Dans la plupart des cas, la mort survient par asphyxie, le sang est noirâtre, les poumons et les viscères congestionnés.

Action sur la circulation. — La théocine n'aurait, pour Dreser, aucune action sur le cœur, différant en cela de la caféïne. Sur des cœurs de grenouilles isolés artificiellement et parcourus par du sang défibriné, la mesure minutieuse du travail accompli par chaque pulsation lui a montré que l'augmentation absolue de la force

du myocarde et l'augmentation de volume de la pulsation propres à la caféine, même à petites doses, font défaut pour la théocine comme pour la théobromine. La pression sanguine ne serait pas modifiée.

Pour Chevallier, la théocine paraît n'être pas complètement dépourvue d'action sur le système circulatoire, mais être douée d'une activité propre légèrement différente de celle de la caféine et résultant probablement d'une action sur le système nerveux et peut-être aussi sur la fibre cardiaque elle-même. Quelle que soit la dose, les mouvements cardiaques sont toujours augmentés de nombre, et à dose toxique, l'accélération est très élevée. Le cœur ne s'arrête que quelque temps après que la respiration a cessé.

La pression, qui s'élève légèrement au début, baisse d'une façon continue à mesure que l'intoxication progresse, mais elle ne tombe jamais très bas.

Action sur le système nerveux et l'appareil locomoteur. — L'action de la théocine est analogue à celle de la caféine, mais moins accentuée; la sensibilité est émoussée, non abolie. Il semble qu'on peut comprendre la théocine dans cette formule de Benett : les caféine, théïne, cocaïne, théobromine produisent à petites doses : 1° une excitation cérébrale ne s'accompagnant pas de coma ; 2° une perte partielle de la sensibilité ; 3° à doses toxiques, elles déterminent l'insensibilité, des convulsions spasmodiques et tétaniques, et la mort. Les convulsions et les spasmes tétaniques sont beaucoup plus marqués chez les animaux à sang froid que chez les mammifères.

Action sur le système musculaire. — Elle se manifeste en exagérant le péristaltisme de tout le tube diges-

tif (mouvements de déglutition, vomissements, selles diarrhéiques). Vis-à-vis des muscles striés, la contraction musculaire, sous l'influence de la théocine, rappelle ce que Leblond a constaté avec la caféine : augmentation de l'excitabilité directe et indirecte avec contracture transitoire. Cette période de contracture est suivie de tétanos et de diminution de l'excitabilité. Ce dernier phénomène est moins accusé avec la théocine. La même différence est signalée pour la théobromine et la caféine, par Paschkis et Pal ; d'après eux, la contracture musculaire est d'autant moins prononcée que le corps est moins riche en radicaux C H 3 . Quant à l'action locale, la théocine produit une contraction tonique permanente avec raccourcissement du muscle.

B. — ACTION SUR L'HOMME SAIN

Nous avons tenu à expérimenter la théocine sur nous-même. Dans ce chapitre nous rapportons les résultats de cette expérimentation que nous avons faite à deux reprises et à quatre jours d'intervalle :

Ces résultats diffèrent peu de ceux publiés par d'autres auteurs antérieurement à notre travail. Nous devons dire cependant qu'ils diffèrent sur un point : la nuit qui a suivi chacune de nos expériences, il nous a été impossible de dormir.

Etonné, d'une part, d'avoir été affecté d'une insomnie complète et, d'autre part, considérant que certain signe accusait un état particulier de suggestion — nous voulons parler de plusieurs fausses envies d'uriner survenues au cours des deux nuits d'expérience — connaissant aussi

notre idiopsychisme, nous nous sommes demandé si le médicament devait répondre entièrement d'une telle excitation cérébrale.

Pour élucider ce point nous avons fait appel à la bonne volonté d'un de nos camarades, M. Benoit, interne des hôpitaux de Montpellier, lequel a consenti à essayer le médicament sur lui-même. Son observation figure dans ce chapitre et il n'y est pas fait mention d'une semblable insomnie.

Pendant la durée de nos expériences, nous avons eu le souci de réaliser toutes nos habitudes d'existence, en particulier de ne pas dépasser notre ration ordinaire de liquide — 800 grammes quotidiens. Les analyses d'urine ont été faites à l'Ecole de Pharmacie de Montpellier, en collaboration avec notre frère, étudiant en pharmacie. Nos recherches ont porté sur l'urée, l'albumine et le sucre. Ces deux premiers éléments ont été dosés respectivement, au moyen de l'uréomètre et de l'albuminomètre d'Esbach, le sucre par la liqueur de Fehling.

La quantité d'urine émise a été très exactement notée ; notre attention s'est portée sur les modifications qu'apportait le médicament à l'état des voies digestives, de la circulation (pouls et tension), de la respiration et des réflexes tendineux.

Nous avons pris la théocine en cachets de 30 centigrammes.

EXPÉRIENCE PREMIÈRE

(Personnelle)

La veille. — Urine, 1300 grammes ; nombre des mictions, 5. Pulsations, 76 avant les repas, 86 après les repas. Mouvements respiratoires, 18. Température, 36°2.

Le matin à jeun, 7 heures, premier cachet de théocine; à ce moment le pouls bat 70 pulsations; une miction.

A 8 heures nous nous rendons à l'hôpital où nous restons jusqu'à 11 heures. De tout ce temps, aucun malaise, pas de céphalée, pas de troubles stomacaux.

A midi, en nous mettant à table, deuxième cachet de théocine; cinq minutes après, quelques éructations, et dans le cours du repas quelques baillements.

A 1 heure, deuxième miction; jusqu'à 2 heures, bouffées de chaleur et légère sensation de brûlure stomacale qui a duré 10 minutes environ.

De 3 à 5 heures, à quatre ou cinq reprises, sensation de fourmillement aux membres inférieurs, non douloureux et disparaissant après une minute de marche.

A 5 heures et demie, troisième miction; troisième cachet. Mêmes fourmillements. A 7 heures, en nous mettant à table et à l'occasion d'un mouvement de flexion du tronc, lombalgie durant une demi-heure, assez pénible pour que nous mangions moins qu'à l'ordinaire. Vers la fin du repas, elle est totalement disparue. 4me miction.

A 8 heures, 4me cachet de théocine; demi-heure après, sensation de brûlure légère à l'épigastre. 5me miction. Jusqu'à minuit, plusieurs bouffées de chaleur, tremblement des mains assez prononcé, fourmillements aux extrémités inférieures; lombalgie surtout accusée dans la position assise, fort atténuée par l'extension forcée du tronc.

De toute la journée aucun trouble sensoriel; ni obnubilation, ni bourdonnements d'oreilles, ni vertiges.

A minuit, 6me miction; nous nous mettons au lit; un quart d'heure après, sudation assez abondante. Insomnie durant toute la nuit, et quatre ou cinq fausses envies d'uriner ou mictions insignifiantes. (Lire à ce sujet les

lignes qui précèdent cette observation.) Fourmillements aux membres inférieurs.

Tableau indiquant les modifications de l'urine

Jour précédant l'expérience		Jour de l'expérience	
Urines claires...	1,280 cc.	Clares	1,600
Réaction	légèr. acide	Neutres	
Densité	1,028	1,024	
Albumine	pas	pas	
Glycose	pas	pas	
Urée.....	25 gr. p. lit.	21 gr. 50.	

EXPÉRIENCE II

Personnelle. — Résumée

Nous prenons dans la journée six cachets de 30 centigr. de théocine. Après absorption du deuxième, nausées et coliques, céphalée et lombalgie, fourmillements, lassitude, excitation cérébrale.

Le dernier cachet est pris à 8 h. 1/2 du soir. Les troubles signalés ont à peu près disparu au moment où nous nous mettons au lit à 11 h. 1/2; il ne reste plus qu'un peu de céphalée. Même agitation durant toute la nuit et mêmes faux besoins d'uriner que pendant la première expérience.

Le lendemain matin, céphalée et lassitude grande.

La quantité d'urine, de 1,250 cent. cubes qu'elle était la veille, s'est élevée à 2,200 cent. cubes : augmentation, de 950 cent. cubes.

EXPÉRIENCE III

(Concernant M. M. Benoit, interne des Hôpitaux)

Trois cachets de théocine ont été pris dans la journée, le premier au lever, le deuxième 10 minutes avant le repas du matin, le troisième, 10 minutes avant le repas du soir.

Le pouls n'a varié ni de fréquence, ni de tension. Quelques nausées après le dernier cachet obligent à retarder d'un 1/4 d'heure le repas. Pas le plus léger degré d'insomnie.

Jour précédant l'expérience	Jour suivant l'expérience
Urines : 1,560 c.c.	Urines : 1,900 c.c.

Soit une augmentation de 340 cent. cubes.

CHAPITRE III

ACTION SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE

La théocine provoque la diurèse en portant son action sur le rein ; cette propriété est commune à tous les produits de la série xanthique. Il semblerait, à s'en tenir à l'impression première que donne la clinique, qu'à cette action locale devrait s'ajouter, comme pour la caféine, une action sur les vaisseaux.

Comme elle, en effet, elle agit assez fortement sur le système nerveux central ; elle ne semble pas non plus dépourvue d'action sur le système musculaire ainsi que le démontre l'exagération du péristaltisme abdominal chez les animaux en expérience. Malgré cela, nous n'avons jamais observé chez l'homme d'élévation de tension ; chez l'animal, au contraire, la tension baisse de plus en plus.

Schröder a fait certaines expériences qui démontrent que l'épithélium rénal est directement impressionné par la théocine.

Il coupe sur des lapins tous les nerfs afférents aux reins et la diurèse continue à se produire ; dans une autre série d'expériences, après avoir administré de la paralaldéhyde ou du chloral qui diminuent l'excitabilité du centre vasomoteur et supprimant ainsi l'action tétanisante sur les vaisseaux, il constate une augmentation de la sécrétion

urinaire. Donc l'état de la pression artérielle n'a pas plus d'influence que le système nerveux sur l'action diurétique de la théocine ; cette action n'est explicable que par une irritation de l'épithélium rénal.

Quant aux troubles nerveux qui accompagnent quelquefois l'ingestion ou l'injection de théocine, nous ne devons les considérer que comme un épiphénomène.

La théocine est donc un diurétique uniquement rénal.

Son action comparativement à celle de la théobromine n'a été étudiée que par Ach. Nous donnons dans les tableaux suivants le résumé de ses expériences. Le dernier tableau représente, comparativement, l'effet diurétique obtenu avec chacun des principaux corps xanthiques.

Chez les animaux. — Dans ses remarquables recherches, Ach. emploie, pour charme des substances qu'il étudie, deux procédés. Dans le premier cas, la substance est ingérée par la voie stomacale et l'urine recueillie par simple pression sur la paroi abdominale. Dans le second, les animaux sont chloralisés et l'urine recueillie au moyen d'une canule de Naunym modifiée et fixée aux uretères après ouverture de la vessie ; la substance est introduite dans la saphène.

THÉOBROMINE

EXPÉRIENCE PREMIÈRE (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.800 grammes.

11 h. 50 à 2 h. 50. — 7 cc. d'urine = 2,3 cc. d'urine par heure (!)

3 h. 5. — 1 gr. theobriminum niatriosalicycum (diuré-

tine) dans 10 cc. d'eau plus 10 cc. d'eau de rinçage, *per os*.

3 h. 5 à 6 h. 5. — 60 cc. d'urine = 20 cc par heure.

6 h. 5 à 9 h. 5. — 20 cc. d'urine = 6,7 cc. par heure.

9 h. 5 à 9 h. 5 du matin suivant. — 31 cc. d'urine
= 2,6 cc. par heure.

Somme de l'urine en 18 heures avec 1 gramme de
diurétine 111 cc.

Urine attendue normalement 42

Différence 69 cc.

EXPÉRIENCE II (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.650 grammes.

Somme de l'urine obtenue pendant 6 h. 15 avec
1 gramme de diurétine 93 cc.

Normalement 33,3

Différence 60,2 cc.

EXPÉRIENCE III (par pression)

Lapin mâle du poids de 2.200 grammes.

Urine obtenue pendant 3 heures avec 1 gramme de
diurétine 91 cc.

Normalement 16

Différence 78 cc.

EXPÉRIENCE IV (par pression)

Lapin mâle de 1.900 grammes.

Urine obtenue pendant 3 h. 10 avec 1 gramme de diurétine	101 cc.
Normalement	13,2
Différence	<u>87,8 cc.</u>

THÉOPHYLLINE

EXPÉRIENCE PREMIÈRE (par pression)

Lapin mâle du poids de 1.900 grammes.

11 h. 45 à 2 h. 45. — 10 cc. d'urine = 3,3 cc. par heure.

3 h. à 6 h. — 116 cc. d'urine = 38,7 cc. par heure.

6 h. à 9 h. — 30 cc. d'urine = 10 cc. par heure.

9 h. à 9 h. du jour suivant. — 38 cc. d'urine = 3,2 cc. par heure.

Total de l'urine pendant 18 heures avec 1 gramme de théophylline.	184 cc.
Normalement	<u>60 »</u>
Différence	124 cc.

EXPÉRIENCE II (par pression)

Lapin mâle du poids de 250 grammes.

9 h. 30 à 12 h. 30. — 12,5 cc. d'urine = 4,2 cc. par heure.

12 h. 50. — 1 gramme de théophylline dans 20 cc. d'eau en partie en suspension plus 5 cc. d'eau de rinçage.

1 h. à 4 h. — 68 cc. d'urine = 22,7 cc. par heure.

4 h. 15 à 7 h. 15. — 32 cc. d'urine = 10,7 cc. par heure.

Le lendemain matin trouvé mort.

Total de l'urine pendant 6 heures avec 1 gramme de théophylline. 100 cc.

Normalement 25 »

Différence. 75 cc.

EXPÉRIENCE III

Lapin mâle du poids de 1550 grammes reçoit : *per os*.

2 h. 45 m., 6 cc. d'une solution de chloral à 20 %.

4 h. 10 m., 1 cc. de sérum physiologique dans la saphène.

Tableau

DURÉE DE L'EXPÉRIENCE					Quantité d'urine en cent. cub.	REMARQUES
4 h. 35 m. — 4 h. 55 m.	(20 m.)				0,9	15 cc. de sérum physiologique intra-veineuse.
4 55 — 5 »					—	
4 55 — 5 05	(10 m.)				0,3	0,05 théophylline = 5 cc. de solution par voie intra veineuse.
5 05 — 5 15	—				0,4	
5 15 — 5 25	—				0,4	
5 25 — 5 28	—				—	
5 28 — 5 30	(05 m.)				3,8	Légère perte d'urine.
5 30 — 5 35	—				8,6	
5 35 — 5 45	(10 m.)				9,3	
5 45 — 5 55	—				3,4	0,05 théophylline = 5 cc. de solution.
5 55 — 5 57					—	
5 57 — 6 05					1,6	Perte d'urine.
6 05 — 6 15					5	
6 15 — 6 25					3,4	0,1 théophylline = 10 cc. de solution.
6 27 — 6 32					—	
6 25 — 6 32	(07 m.)				2	
6 32 — 6 35	(03 m.)				0,4	
6 35 — 6 45	(10 m.)				0,4	
6 45 — 6 55	—				0,2	
6 55 — 7 05	—				0,3	Fin.
7 05 — 7 50	(45 m.)				0,7	

Total de l'urine obtenue pendant une heure d'observation :

Avec 0,1 = 35,1 cc.

Normalement = 2,7 cc.

Différence 32,4 cc.

EXPÉRIENCE IV

Lapin de 1220 grammes.

Urine, pendant 50 m., avec 0,04 théophylline = 8 cc.

Normalement = 1,5 cc.

Différence 6,5 cc.

EXPÉRIENCE V (par pression)

Lapin mâle de 2.100 grammes.

Urine obtenue pendant 6 h. 15 avec 0 gr 2 de diurétine	37 cc.
Normalement	26,2
Différence	10,8 cc.

EXPÉRIENCE VI (canule)

Lapin mâle de 2,250 grammes reçoit : *per os*.

1 h. 50 m., 9 cc. d'une solution de chloral à 20 %.

3 h. 25 m., 2 cc. de sérum physiologique dans la sa-phène.

DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ d'urine en cent. cub.	REMARQUES
4 h 20 m. — 5 h. 40 (1 h. 20)	2,4	
5 40	—	0 g. 02 diurétine dans 1 cc. d'eau
5 41 — 5 51 (10 m.)	0,6	
5 51 — 6 11 (20 m.)	1,2	
6 11	—	0,03 diurétine.
6 12 — 6 22 (10 m.)	0,4	
6 22	—	0,02
6 23 — 6 33 —	0,4	
6 33	—	0,02
6 34 — 6 44 —	1,4	
6 44	—	0,02
6 45 — 6 55 —	0,3	
6 56 — 7 06 —	1,4	
7 06	—	0,02
7 07 — 7 17 —	0,6	
7 17 — 7 47 (30 m.)	0,4	Fin

Total de l'urine pendant les 90 minutes qu'a duré l'expérience :

Avec 0 gr. 12 de diurétine . . = 6,3 cc.

Normalement = 2,6 cc.

Différence. 3,7 cc.

EXPÉRIENCE VII

Lapin de 1,900 grammes. On emploie le même procédé, mais une solution de théobromine dans de l'eau et du bicarbonate de soude :

Urine pendant 2 h., avec 0,16 de théobromine = 15,3 cc.

Normalement = 3,6 cc.

Différence 11,7 cc.

Tableau indiquant l'effet diurétique des principaux
corps xanthiques

SUBSTANCES DOSEES EN GRAMMES	Temps pendant lequel l'urine a été recueillie	Effet diurétique Rapport de l'urine observée avec la normale 1	Procédé A Pression B Canule
1. — Caféine.			
1 gr. » dans l'estomac.	3 h. » m.	1,5	A
0 02 dans la saphène.	2 »	3,8	B
2. — Diurétine.			
1 gr. » dans l'estomac.	18 »	2,6	A
1 » —	6 15	2,8	A
1 » —	3 »	5,9	A
1 » —	3 10	7,6	A
0 2 —	6 15	1,4	A
0 12 dans la saphène.	2 30	2,4	B
Théobromine.		Moyenne : 3,8	
0 gr. 16 dans la saphène.	2 »	4,3	B
3. — Paraxanthine.			
1 gr. » dans l'estomac.	20 »	2,5	A
Paraxanthinum nitrosalicilicum.			
0 gr. 16 dans la saphène.	1 40	5,4	B
0 16 —	1 50	9,3	B
0 16 —	1 40	12,9	B
0 08 —	» 50	8,8	B
4. — Théophylline.		Moyenne : 7,8	
1 gr. » dans l'estomac.	18 »	3,1	A
1 » —	6 »	4 »	A
1 04 dans la saphène.	» 50	5,3	B
0 1 —	1 »	13 »	B
5. — Xanthine.		Moyenne : 6,3	
0 gr. 12 dans la saphène.	1 20	1,6	B
0 13 —	2 40	1,98	B

De ses expériences, Ach conclut que les diméthylxanthines sont les diurétiques les plus forts chez le lapin, et

laissent loin derrière elles la caféine ou triméthylxanthine.

« Parmi les diméthylxanthines, c'est la théobromine dont l'effet diurétique est le moins accusé, la théophylline et la paraxanthine ont une action beaucoup plus forte. »

Ces dernières agissent en effet à doses très petites, tandis qu'aux mêmes doses la théobromine en injection intraveineuse n'a aucune action.

L'auteur fait remarquer que la durée d'action de la paraxanthine serait supérieure à celle de la théobromine ; elle se manifesterait encore après 20 heures, alors que cette dernière aurait déjà épuisé son action. Avec la diurétine, la diurèse est au maximum pendant les trois premières heures, mais tomberait presque sans exception au-dessous de la normale après une durée de six heures.

Si la paraxanthine a une action de plus longue durée que la théocine, il est à remarquer que dans tous les essais celle-ci a occasionné la plus forte diurèse, aussi bien à haute qu'à petite dose.

D'après Ach la théocine s'éliminerait sous forme de 1 méthylxanthine, tandis que la théobromine aurait comme produit final de transformation de la 7-méthylxanthine.

Le même auteur admet que la théocine, comme tous les diurétiques de la série xanthique, agit en excitant l'épithélium plat qui revêt le glomérule, et que l'existence d'un certain espace entre cet épithélium et la capsule de Bowmann est nécessaire pour que la diurèse puisse se produire. Il n'a jamais remarqué que la théocine ait engendré des lésions rénales macroscopiques ou microscopiques.

Action sur l'homme. — Nous résumons ici les considérations de Dreser au sujet des modifications qu'apporte

la théocine à la composition de l'urine humaine : elles sont basées sur l'étude d'une urine émise par un sujet sain, chez lequel une très forte diurèse avait été provoquée par 50 centigrammes de théocine.

En premier lieu, l'eau urinaire est augmentée ; deuxièmement il s'élimine dans l'urine relativement plus de sels qu'auparavant, principalement de chlorures.

L'auteur signale la relation qui existe entre la diurèse par la théocine et le mécanisme de l'hydropisie d'après la théocine de Von Korangi. La rétention des molécules solides dans l'insuffisance rénale constitue la cause de la rétention de l'eau ; lorsque la faculté d'accommodation des reins est diminuée, chaque molécule solide ne peut être éliminée qu'avec une quantité d'eau invariable. La rétention de l'eau n'étant que la conséquence de la rétention des éléments solides, et la théocine déterminant une élimination très sensible des sels, en particulier du chlorure de sodium, le cercle vicieux de l'hydropisie est rompu de la manière la plus effective par l'emploi de ce médicament, puisque ce sont surtout et d'abord, les sels qui sont éliminés du sang. L'eau ainsi mobilisée peut alors facilement suivre.

Dreser a étudié également les urines du même sujet, chez lequel la diurèse avait été provoquée successivement par la caféine et la théobromine. Il résulte de la comparaison qu'il a faite à la suite de ses expériences que la diurèse théocinique est supérieure à celle obtenue par la caféine et la théobromine.

CHAPITRE IV

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Tous les expérimentateurs ou cliniciens qui ont usé de la théocine reconnaissent à ce médicament un pouvoir diurétique considérable. Dans la plupart des cas rapportés par les auteurs, l'administration de théocine a procuré une augmentation de l'excrétion urinaire. Cette augmentation est en moyenne de 200 grammes chez l'homme sain ; elle varie de 200 à 400 grammes chez les brightiques (dans les cas où elle est réellement indiquée) ; elle atteint 1,000 grammes chez les cardiaques, 7,600 grammes dans un cas d'insuffisance mitrale signalé par le professeur Minowski.

A certains cliniciens, il a paru que la théocine non seulement agit pour son propre compte, mais encore facilite la tâche aux autres diurétiques, digitale, caféine, théobromine, de sorte que ceux-ci ont mieux agi après son emploi qu'il ne l'avaient fait primitivement, comme si, outre les débâcles urinaires qu'elle détermine, la théorine peut rendre le rein plus sensible à toute sollicitation ultérieure à la diurèse : la théocine « dérouillerait » le rein.

Le temps nous a manqué pour nous faire une opinion sur ce point, et jusqu'à ce jour l'opportunité n'a jamais

été que nous fassions emploi de quelque autre diurétique postérieurement à la théocine.

Quoi qu'il en soit, il est certain que la théocine a augmenté la diurèse dans de nombreux cas où elle était très basse avec d'autres médicaments.

Dans quels cas les effets de la théocine sont-ils le plus marqués? C'est incontestablement dans les anuries d'origine cardiaque; nous avons déjà signalé les 7,600 grammes d'urine émis dans un cas d'insuffisance mitrale observée par Minkowski; son observation figure dans ce travail. La théocine s'est également montrée efficace vis-à-vis des hydropisies d'origine rénale, mais, de l'avis de beaucoup d'expérimentateurs et de cliniciens, son emploi réclame un état d'intégrité suffisante de l'épithélium rénal. Dans les cas de néphrite grave, elle échoue et peut même diminuer l'urine émise, comme nous l'avons observé.

Modification de la composition de l'urine. — L'urine, augmentée de volume, ne subit aucune modification importante dans sa composition; la densité ne varie que dans de très faibles limites; aussi, en tenant compte de la quantité, trouve-t-on que les matières solides, en particulier les chlorures, sont augmentées. L'urée n'est guère modifiée, les phosphates sont sensiblement diminués. La théocine n'engendre ni albuminurie, ni glycosurie. Nous avons déjà dit que, dans ses expériences sur les animaux, Ach n'avait jamais remarqué de lésions rénales macroscopiques ni microscopiques. Minkowski prétend même que dans les cas où les urines sont albumineuses, l'emploi de la théocine diminue le taux de l'albumine.

Caractères et durée de la diurèse. — L'effet du remède

est très évident après 2 ou 3 heures. Les mictions, abondantes et nombreuses le premier jour, diminuent le lendemain et s'espacent. L'action de la théocine est la plus persistante chez les sujets œdématisés. Malgré cela, vers le 4^e ou le 5^e jour qui suit la cessation du médicament, la quantité d'urine redevient à son niveau primitif.

L'accoutumance au médicament paraît être très faible.

En somme, la majorité des auteurs dit : Action médicamenteuse durable tout le temps qu'est donnée la théocine, pas d'accoutumance, mais effet très peu persistant après sa cessation.

Action sur la circulation de la respiration. — Tous les auteurs allemands prétendent que jamais on n'a constaté une action directe quelconque sur la fonction cardiaque, que la fréquence du pouls et la tension sanguine n'ont jamais été modifiées. Couchet prétend, au contraire, que l'action de la théocine sur le cœur est réelle. Certains auteurs ont noté des palpitations, de l'accélération du cœur, un abaissement de la pression sanguine.

D'après Minkowski, les modifications du cœur et du pouls ne font que traduire le changement qui s'est produit dans l'hydraulique circulatoire par suite de la disparition des œdèmes.

Cette opinion paraît acceptable. Un fait est hors de doute, c'est que la circulation est salutairement influencée par la disparition des œdèmes.

La même chose se produit pour la respiration qui devient plus calme, plus ample, plus profonde : comme aux membres, l'œdème se réduit aux poumons.

Action sur le système nerveux. — Elle ne diffère pas, chez le malade, de ce qu'elle est chez l'homme sain :

fourmillements des extrémités, quelquefois céphalée ou lombalgie. A dose thérapeutique, les accidents nerveux sont toujours bénins.

Action sur le tube digestif. — Tous les auteurs signalent l'action irritante de la théocine sur les voies digestives : nausées quelquefois très violentes, survenant aussitôt après l'absorption du médicament, disparaissant après un temps variable, mais susceptibles de se reproduire à plusieurs reprises dans tout le cours de la journée.

D'après M. Alexandre Devars, ces troubles stomacaux affectent plus spécialement les femmes ; ils sont fréquents, puisque quatre femmes sur huit qu'il a observées, les ont présentés.

Avec les vomissements peuvent s'observer des coliques, de la diarrhée ; ces troubles intestinaux se présentent quelquefois seuls.

Phénomènes d'intolérance. — Nous venons d'en parler dans le paragraphe précédent. Il faut ajouter la céphalée, moins fréquente que les symptômes digestifs.

Les phénomènes d'intolérance ne diffèrent pas de ceux signalés par Huchard pour la théobromine ; ils sont seulement plus fréquents. Ce fait n'est pas étonnant, étant donnée la plus grande activité de la théocine.

CHAPITRE V

MODE D'ADMINISTRATION ET DOSES

La théocine est amère et irritante pour l'estomac. Il est donc bon de masquer sa saveur et de la dissoudre dans un certain volume de liquide. Le sirop d'écorce d'oranges amères, le sirop de menthe répondent à la première indication : les tisanes chaudes à la deuxième (la théocine est soluble dans 85 parties d'eau à 37 degrés).

Cependant, on administre le plus couramment la théocine en cachets de 20 ou 30 centigrammes ; après chaque cachet le malade boit un verre de tisane chaude.

Il est difficile d'obtenir une solution assez concentrée pour permettre l'administration de la théocine par la voie sous-cutanée. Des recherches ont été faites pour augmenter sa solubilité ; la question est encore à l'étude.

Doses. — Minkowski prescrit 20 à 40 centigrammes, trois ou quatre fois par jour. La majorité des cliniciens ne dépasse pas 1 gramme ; 60 centigrammes représentent la dose la plus courante.

Le médicament est pris dans la matinée en deux ou plusieurs fois ; la dose moyenne de 60 centigrammes est

augmentée si elle est bien supportée sans effet, diminuée ou subdivisée dans le cas contraire.

Il est bon de ne pas continuer l'administration du médicament au delà de huit jours : l'observation de l'état des œdèmes et de la tolérance du médicament dictent au médecin sa conduite sur ce point.

CHAPITRE VI

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Indications. — La grande indication de la théocine est représentée par les œdèmes ; dans tous les cas d'anasarque ayant résisté à d'autres moyens elle pourra être efficace et presque toujours apportera au malade un soulagement considérable lorsqu'elle n'arrivera pas à faire disparaître toute trace d'hydropisie.

Maladies du cœur. — La théocine réussit surtout dans les cardiopathies arrivées à la période d'hyposystolie. Le moment le plus convenable à son emploi est celui où la digitale déjà prescrite ne satisfait plus comme elle l'avait fait une première fois.

A cette époque, son emploi permettra de donner moins souvent la digitale, de ne pas faire toujours porter les médications sur le cœur et de le ménager pour le moment où il est nécessaire d'agir sur lui avec énergie.

Dans la période terminale des maladies de cœur, alors que cet organe a subi la dégénérescence graisseuse, que la fibre cardiaque n'est plus capable de se contracter avec vigueur, la digitale et les médicaments toni-cardiaques sont plus nuisibles qu'utiles ; la médication rationnelle consiste à agir sur les obstacles périphériques : diminuer

l'excès de tension veineuse, c'est-à-dire supprimer les congestions et les œdèmes.

Le médecin réalisera ces indications par la saignée, les purgatifs et les diurétiques. Parmi ceux-ci il choisira la théocine, en raison de la rapidité et de la durée de son action.

Maladies des reins. — Tous les auteurs sont d'accord pour condamner l'emploi de la théocine dans la néphrite aiguë.

Dans le mal de Bright, la théocine a donné des résultats très variables : tantôt résolution de l'anasarque, augmentation des urines et diminution de l'albumine ; tantôt, au contraire, diminution de l'excrétion urinaire.

C'est que, pour un médicament qui porte son action directement sur l'épithélium rénal, il y a lieu de se préoccuper du degré d'intégrité de celui-ci. Que si l'on a affaire à un épithélium complètement dégénéré, la théocine ne parviendra pas plus à l'irriter, à rallumer sa fonction, que la digitale ne réussit à tonifier un cœur granulo-grasieux.

Mais comment apprécier le moment où ce médicament a cessé d'être utile ? A défaut d'autre signe et en partant du fait que la théocine ne produit pas la diurèse et même l'entrave dans le cas de dégénérescence de l'épithélium, il semble qu'on pouvait, pour ainsi dire, essayer, tâter le rein, le « toucher » à la théocine. Ce serait la pierre de touche du rein. La théocine donnerait ainsi le degré de la lésion : elle préciserait le pronostic en même temps qu'elle orienterait la thérapeutique.

Maladies du foie. — Minkowsky cite un cas de guérison de cirrhose atrophique du foie par la théocine. La plupart des auteurs n'y ont guère confiance. Notre

expérimentation ne nous permet pas d'avoir une opinion sur ce point.

Lemoine, dans son *Manuel de Thérapeutique*, insiste sur la nécessité qu'il y a dans les cirrhoses hypertrophiques, — qui sont les formes les plus favorables d'hépatites chroniques — à varier fréquemment les diurétiques. Nous pensons que la théocine peut prétendre figurer parmi ces médicaments.

Pleurésie. — Dans un cas où nous avons vu donner la théocine, les résultats ont été favorables. Cependant nombre d'auteurs n'ont retiré aucun bénéfice de son emploi dans la pleurésie. C'est que la plèvre est dans de mauvaises conditions pour être favorablement actionnée par les diurétiques, car ses parois se revêtent d'exsudats séro-fibrineux qui constituent une barrière dressée entre les vaisseaux sanguins et le liquide à résorber.

En résumé, la théocine, souveraine pour les cas d'œdèmes hyposystoliques sur lesquels la digitale n'a plus de prise, bonne chez les brigtiques dont le rein est suffisamment sain, réussit quelquefois dans la pleurésie, mais est nuisible dans les néphrites aiguës et dans les néphrites chroniques grave.

Une dernière contre-indication de la théocine résulte de son action sur les voies digestives ; nous en avons déjà parlé.

OBSERVATIONS

OBSERVATION PREMIÈRE

(Extraite du mémoire du professeur Minkowski.)

H. S., homme de 35 ans.

Insuffisance aortique avec dilatation du ventricule gauche. Foie hypertrophié, dur ; albuminurie — œdème des extrémités inférieures. La quantité d'urine, avec une injection de 900 centimètres cubes de liquide, monte passagèrement à 1300 sous l'influence de la digitale, un autre jour jusqu'à 1700, mais elle baisse de nouveau à 500 et 800 malgré l'emploi continu de la digitale. Les œdèmes augmentent alors, l'œdème du pénis devient particulièrement pénible en rendant difficile l'évacuation de l'urine.

Le 30, quantité d'urine 820, densité 1022. On cesse la digitale et le patient prend 40 centigrammes de théocine. L'urine de la miction suivante frappe déjà par sa coloration claire.

Dans les 24 heures qui suivent 7600 cc. d'urine ; densité 1008 ; albumine, seulement des traces. L'œdème a complètement disparu pendant la nuit. Comme le malade avait très soif, il a bu plus d'un litre de liquide.

Du 1^{er} au 2. — 0 gr. 20 de théocine, 2550 cc. d'urine, densité 1013,

Du 2 au 3. — Pas de théocine, 670 cc. d'urine, densité 1020.

Du 3 au 4. — Pas de théocine, 600 cc. d'urine, densité 1024, la dyspnée et l'œdème reviennent.

Du 4 au 5. On donne 30 cgr. de théocine à trois reprises.

Urine. — 4550 cc. d'urine, densité 1009.

5 au 6. — 5200 cc. d'urine, densité 1012.

6 au 7. — Pas de théocine, 620 cc. d'urine, densité 1022.

7 au 8. — Pas de théocine, 680 cc. d'urine, densité 1023.

OBSERVATION II

S..., homme de 54 ans.

Artério-sclérose, hypertrophie cardiaque, insuffisance mitrale ; phénomènes de stase depuis 3 mois. Dans ces temps derniers, la quantité d'urine a dépassé deux litres sous l'action de la digitale, de l'agurine et de la diurétine.

Malgré cela les œdèmes n'ont pas diminué, il existe encore une anasarque considérable, de l'augmentation du volume du foie et une ascite modérée.

Du 2 au 3. — Quantité d'urine = 200 cc.; densité 1018, pas d'albumine, pouls 96.

3 au 4. — Deux doses de 0 gr. 30 de théocine.

Quantité d'urine = 2900 cc.; densité = 1016; pouls 96.

4 au 5. — Trois fois 0 gr. 30 de théocine.

Quantité d'urine = 4600 cc.; densité = 1011, pouls 96.

5 au 6. — Quatre fois 30 cgr. de théocine.

Urine = 3000 cc.; densité = 1014, pouls 92.

Les œdèmes et l'ascite ont complètement disparu, le

poids a diminué de 10 kilogrammes. Le malade quitte l'hôpital très satisfait. ~

Remarque. — Comme le fait très justement observer Minkowski dans ce cas particulier où d'autres diurétiques avaient amené une assez forte diurèse, la théocine put déterminer une augmentation encore plus élevée et efficace, mais il a semblé se faire une sorte d'accoutumance : avec des doses répétées, l'effet diurétique est devenu de plus en plus faible.

OBSERVATION III

(Malade du Docteur Vigouroux, de Montpellier)

Elise T., 45 ans, matelassière, rue Balard.

Antécédents héréditaires. — Père mort hydropique à 50 ans ; mère morte de suites de couches.

Antécédents personnels. — Typhoïde à 19 ans, 2 fils bien portants ; a subi l'hystérectomie il y a 4 ans pour fibrome.

Ilya 4 mois, a été forcée d'abandonner son travail à cause de dyspnée au moindre effort, de vertiges, d'affaiblissement général, de troubles dyspeptiques, vomissements, anorexie. A cette époque, un médecin lui a ordonné de l'iodure sans grand résultat. Dans la suite, des œdèmes ont apparu aux malléoles. Depuis un mois, son état s'est beaucoup aggravé ; a pris pendant 3 jours de la digitale dont elle a retiré un grand soulagement et qui a déterminé une crise urinaire considérable ; le 5^e jour de ce traitement, a tenté de quitter le lit, mais a été prise de vertige, a fait une chute et s'est blessée à la jambe. Revenue au lit,

son état s'est aggravé à nouveau, malgré qu'il lui ait été ordonné des cachets de théobromine.

Le 2 juillet, nous la voyons une première fois, 8 jours après son accident. Elle présente un œdème considérable s'étendant des extrémités inférieures au thorax et occupant également les mains ; la face est pâle, terreuse, la langue sale, anorexie absolue ; dyspnée assez marquée ; urines foncées, troubles (250 grammes par 24 heures).

A la jambe, large plaie ulcérée suppurée ; le voisinage est enflammé sur une étendue grande comme la main : varices aux deux jambes.

A la poitrine, congestion des 2 bases, sibilants et muqueux. Pouls petit, irrégulier, fréquent, 100 à la minute. Double souffle à la pointe du cœur. Le thorax est œdématisé, le ventre ballonné.

Infusion de digitale administrée pendant 2 jours. La dyspnée s'atténue beaucoup, mais la quantité d'urine ne s'élève guère (450 grammes). Elle redescend le jour suivant.

Le 5 juillet, 2 cachets de théobromine sont donnés ; l'urine remonte à 400 grammes.

Le 6, 2 cachets de 0,30 centigrammes de théocine ; 10 heures après, les urines sont à 450 grammes ; le lendemain matin, c'est-à-dire 24 heures après le 1^{er} cachet, 18 heures après le second, les urines sont à 100 grammes. Pouls = 100.

Le 7, 3 cachets ; les urines sont à 1.200 grammes. C'est le maximum obtenu. Tous les symptômes se sont améliorés, l'œdème est considérablement réduit. Pouls = 96. Pas de changement au cœur.

Cependant des accidents d'intolérance, peu marqués le premier jour, assez accusés les deux jours suivants, obli-

gent à suspendre le médicament. Ce sont des vomissements et des coliques intestinales avec diarrhée.

Du 7 au 12, la quantité d'urine a diminué à nouveau et se trouve à 400 grammes. Les œdèmes sont moindres qu'avant la théocine, et l'état général s'est amélioré; en particulier la dyspnée est bien moins prononcée, quoique l'auscultation pulmonaire ne révèle pas de changement important.

Analyse des urines. — 5 juillet : quantité, 400 cc.; densité, 1030; urée totale, 9, 10; chlorures, totaux, 3.

7 juillet : quantité, 1.200 cc.; densité, 1.027; urée totale, 12,15; chlorures, totaux, 11,50.

En somme, densité abaissée, urée légèrement augmentée, crise de chlorures.

OBSERVATION IV

(Communiquée par le docteur Gayraud, de Nice)

Nous soignons depuis quatre mois le malade B... R..., 49 ans, ancien chauffeur à la Cie des chemins de fer, que son endocardite a fait réformer il y a un an.

Antécédents héréditaires. — Père vivant, mère morte à 50 ans d'une cardiopathie.

Antécédents personnels. — Paludisme contracté aux colonies à 25 ans; depuis 5 ans n'a plus eu de crise. Habitudes d'alcoolisme.

Se plaint depuis deux ans de palpitation, d'insomnie, de céphalée, de dyspnée, d'œdème malléolaire d'abord localisé et inconstant, persistant depuis plusieurs mois. Dyspepsie alcoolique, pituite matutinale.

Nous avons institué à trois reprises différentes la médication digitalique, les deux premières fois avec un certain succès, la troisième sans bénéfice aucun.

Le 24 juin, nous sommes rappelé par le malade qui présente un œdème généralisé avec ballonnement considérable du ventre. Dyspnée intense, la nuit cauchemar, malgré une insomnie presque complète. Une potion de chloral a été donnée la veille par un autre médecin.

Pouls à 96, très irrégulier et petit. Double souffle à la pointe (3 mois avant ne présentait qu'un souffle systolique). Râles d'œdème aux bases. Urines: 350 cc., troubles.

Lavement purgatif du codex. Puis spartéine pendant 3 jours sans aucune amélioration.

Du 29 juin au 5 juillet 60 à 90 cgr. de théocine par jour. Les urines se sont éclaircies et ont doublé le premier jour, triplé le deuxième, puis se sont maintenues vers 500 cc.; ni sucre, ni albumine.

Dès le deuxième jour, quelques accidents d'intolérance sans gravité (nausées et fourmillements aux jambes). Mais le cinquième jour, des vomissements assez violents suivent l'absorption du deuxième cachet. La théocine est suspendue.

OBSERVATION V

Pyélonéphrite

N° 10, salle Bichat, service de M. le professeur Carrieu.

Antécédents héréditaires. — Père mort de fluxion de poitrine, mère et sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels. — Réglée à 14 ans normalement. Urticaire à 2 ans; a accouché le 26 mars 1904;

accouchement provoqué pour albuminurie (0 gr. 25 albumine) et ébauches d'éclampsie.

Depuis son accouchement, éprouve de la céphalée, des troubles visuels, de la diarrhée et la plupart des petits signes du brightisme.

A son entrée, présente de l'œdème des membres inférieurs et les symptômes énumérés. Quelques râles d'œdème aux bases. Bruit de galop à la pointe du cœur. Urines, 200 grammes à réaction ammoniacale, contenant une grande quantité de pus ; pas de cylindres ; albumine, 0 gr. 30 par litre.

Sous l'influence du régime lacté, les urines montent à 850 grammes. La théobromine est donnée le 4 mai ; le lendemain, 1.400 grammes d'urine ; les jours suivants les urines redescendent à 1.000 grammes.

Cependant, souffre du ventre, douleur très vive à l'hypochondre droit, empâtement de la région. $T^{\circ} = 38^{\circ}5$ à 39° avec exacerbations nocturnes.

La théocine est administrée après la théobromine ; les urines descendent de 1.400 à 1.000 centimètres cubes. Elle est continuée pendant trois jours.

Analyse des Urines.

	Quantité	Densité	Réact.	Urée		Phosphates		Chlorures		Glyc.	Alb.	Pus
				par litre	par 24 h.	p. litre	p. 24 h.	p. litre	p. 24 h.			
28 avril	850	1016	Alcaline	19,2	16,32	1,55	1,37	3,50	2,97	Néant	0,30	beaucoup
théobromine 4 mai	1400	1017	Acide	15,6	21,84	»	»	»	»	»	traces	»
Théocine 25 juin	1050	1013	id.	11	11,35	»	»	5,60	5,88	»	»	»
id. 27 juin	1000	1012	id.	13,2	»	»	»	»	»	»	»	»

OBSERVATION VI

(Pleurésie tuberculeuse)

N° 11, salle Combal, service de M. le professeur Carrieu.

Antécédents personnels. — Syphilis à 21 ans, bronchites.

Il y a 15 jours, à la suite d'un refroidissement, point de côté qui a persisté 5 ou 6 jours.

Au mois dernier, une hémoptysie de 3 cuillerées à bouche.

A son entrée, dyspnée, douleur vague du côté droit, tousses et expectores des crachats muco-purulents.

A la percussion, matité de la base droite, submatité de la moitié supérieure du même côté, à droite tous les signes de la pleurésie, et au sommet droit vibrations exagérées, souffle expiratoire, après la toux quelques râles sous-crépitants.

Le 18 mai. — Les urines mesurent 500 cent. cubes. Sous l'influence de la théocine, donnée par cachets de 30 centigrammes pendant 4 jours, elles montent à 1000 gr.

La température oscille le soir autour de 38°5.

Le 26 mai. — Thoracentèse : 400 cc. de liquide jaune citrin.

Jusqu'au 28 mai, les urines sont à 1000.

3 cachets de théocine sont donnés le 28 mai ; les urines, de 1,000 cc. où elles étaient la veille, montent à 1,750.

Le 29 mai, théocine 3 cachets, urines 1,900 cc.

Le 30 mai, théocine 3 cachets, urines 1,750 cc.

Le 31 mai, théocine 3 cachets, urines 1,600 cc.

Le 1^{er} juin, théocine 3 cachets, urines 1,600 cc.

OBSERVATION VII

R. B..., n° 33, 64 ans, salle Jules-Latreille, service de M. le professeur Vires.

Antécédents. — Variole à 18 ans, pneumonie à 36 ans. Se plaint depuis 3 ans de bronchite; est essoufflé et expectore des crachats muco-purulents. Il y a un an, à l'occasion d'un refroidissement (?), ses jambes ont commencé à enfler.

Dès cette époque, il s'est aperçu qu'il urinait peu, mais aussi souvent qu'auparavant.

Le 1^{er} juillet, nous le voyons une première fois. Il présente du ballonnement du ventre et de l'œdème des membres inférieurs. Nombreuses varicosités.

Dyspnée assez prononcée. Se plaint d'anorexie, d'insomnie; ne dort que deux heures par nuit et dans la position assise. Face bouffie; langue sale, pâteuse; constipation.

Aux poumons, submatité aux deux bases; murmure vésiculaire très diminué; quelques sous-crépitants après la toux. Double souffle à la pointe du cœur.

1^{er} juillet. — Urines : 300 cent. cubes; ni albumine ni sucre. Eau-de-vie allemande.

2 juillet. — Urines : 450 cent. cubes. Dyspnée moindre; état général meilleur.

3 juillet. — 90 centigrammes de théociné. Urines : 700 cent. cubes ; ni albumine, ni sucre.

4 juillet. — 90 centigrammes de théocine. Urines : 1.000 cent. cubes. Diminution des œdèmes. Le malade a dormi six heures la nuit précédente ; mais, dans la journée, il a eu quelques nausées, quelques coliques et un peu de diarrhée.

5 juillet. — 60 centigrammes de théocine. Urines : 800 cent. cubes. Mêmes accidents d'intolérance ; la diarrhée a même augmenté au point que le malade, l'attribuant à la théocine, refuse d'en prendre à nouveau.

CONCLUSIONS

La théophline est une diméthylxantine comme la théobromine. Le premier, Kossel, l'a extraite du thé ; la seule utilisée en thérapeutique, est préparée par synthèse et dénommée théocine.

La théocine est soluble dans 85 parties d'eau à 37°, tandis que la théobromine ne se dissout que dans 1600 parties d'eau. De ce point, ainsi que des expériences de Ach sur les animaux, il résulte que la théocine est plus active que la théobromine. Sa toxicité tient le milieu entre celles de la théobromine et de la caféine (la caféine est une triméthylxanthine).

La théocine est un diurétique rénal ; de multiples faits le démontrent au laboratoire et à la clinique ; au laboratoire, les expériences faites sur un rein énervé sur lequel on fait passer du sang défibriné ; à la clinique, son action nulle sur la circulation, ainsi que la nécessité que l'épithélium rénal soit dans un état d'intégrité suffisant pour que son action se manifeste.

Son emploi peut donner lieu à des phénomènes d'intolérance : digestifs (nausées, vomissements, coliques, diarrhée), nerveux (fourmillements, tremblements), qui doivent en faire surveiller l'emploi.

Il ressort de nos observations que la théocine réussit

admirablement dans les œdèmes cardiaques ; qu'elle est efficace dans la pleurésie ; contre-indiquée dans la néphrite grave. De nombreux auteurs, à part cette dernière contre-indication, la déclarent indiquée dans tous les cas où il y a à augmenter la diurèse.

La dose thérapeutique est de 60 à 90 centigr.

En résumé, si l'on se base sur le mode d'action de la théocine et que l'on tienne compte de son pouvoir irritant sur les voies digestives et le système nerveux, on peut poser trois conditions à son administration :

- 1° Intégrité suffisante de l'épithélium rénal
 - 2° — des voies digestives
 - 3° — du système nerveux.
-

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACH. — Ueber die diuretische Wirkung einiger purinderivate.
Archiv. für exper. path und pharm. Bd XLIV, 319-348.
- ALBANESE. — Ueber die Wirkungen des 7 und des 3 Methylxanthins
(Mêmes archives) Bd XLIII, 305.
- APOTHEKER REITUNG. — Theocin. Berlin, 6 décembre 1902
- BÉHAL. — Traité de chimie organique, Paris 1896.
- CAUSSE. — De la constitution des alcaloïdes végétaux. Annales de
l'Université de Lyon, 1900 (Rey, édit.)
- CHEVALLIER. — Revue de thérapeutique, 1^{er} février 1903.
- DIEULAFOY. — Manuel de pathologie interne, tome I.
- DOERLING. — Münch med. Wochenshr, nov. 1902.
- DRESER. — Congrès des naturalistes de Carlsbad, 1902.
- E. FISCHER. — Synthesen in der puringruppe. Berichte d. Deutsch
chem Ges XXXII, 435.
- A. GAUTIER. — Chimie biologique.
- GIRAUD. — Contribution à l'étude de la caféine, thèse de Lyon, 1881.
- GUBLER. — Action diurétique de la caféine, Soc. de therap., 1877-
1878.
— Commentaire thérapeutique.
- GILBERT ET GARNIER. — Société de biologie, 29 janvier 1898.
- HAYEM. — Leçons de thérapeutique, tome II : la médication anti-
hydrotique.
- HUCHARD. — Traité des maladies du cœur et des vaisseaux, 1889.
— Les médicaments cardiaques, in traité de thérapeutique
appliquée d'A. Robin, fasc. X.
— Société de thérapeutique, 8 janvier 1896. Action diurétique.

- que de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales,
- HUCHARD. — Société de thérapeutique, 13 décembre 1897. Intoxications par la théobromine.
- HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique (Collect. Testut).
- KOSSEL. — Archives de Du Bois Raymond 1884, p. 194.
- M^{me} KOUNDJY-POMERANETZ. — De la valeur diurétique de la théobromine, thèse de Paris, 1890.
- KRAMER. — Münch med. Wochenshr, mars 1903.
- LAURE. — De la médication diurétique, thèse d'agrégation, 1878.
- LEBLOND. — Etude physiologique et thérapeutique de la caféine, thèse de Paris 1883.
- MEINERTZ. — Therapie Monatshefte, février 1903.
- MERKLEN. — Action dissociée de la digitale. Société des hôpitaux, 11 Sept. 1894.
- MINKOWSKY. — Therapie der Gegenwart, Novembre 1903.
- G. SÉE. — Académie de médecine, 22 janvier 1899. Les médicaments cardiaques
- Académie de médecine, 1^{er} août 1893. Traitement des hydro-pisies cardiaques graves par la théobromine.
- SOULLIER. — Traité de thérapeutique et de pharmacologie.
- SCHROEDER. — Arch. für exp. path. und pharm. Bd. XXII et XXIV, p. 85.
- TARBOURIECH. — La purine et ses dérivés (thèse d'agrégation 1904, Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 12 juillet 1904
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

VU ET APPROUVÉ.
Montpellier, le 13 juillet 1904
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères..

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
